

CARDIOMYOPATHY

**A HEMODYNAMIC AND
MICROSCOPICAL STUDY ON A CLINICAL
MATERIAL USING ENDOMYOCARDIAL BIOPSY**

by

Alf Torp

Malmö 1974

Lund

CARDIOMYOPATHY

A hemodynamic and microscopical study on a
clinical material using endomyocardial biopsy.

av

ALF TORP

med.lic., ld.

AKADEMISK AVHANDLING

som med vederbörligt tillstånd av Medicinska
Fakulteten vid universitetet i Lund för
vinnande av medicine doktorsgrad kommer att
offentligen försvaras i universitetsklinikernas
aula, Allmänna Sjukhuset i Malmö onsdagen den
19 juni 1974 kl 9.15.

Malmö 1974



From the Department of Medicine, Heart
Laboratory, University of Lund, Malmö
General Hospital. Malmö, Sweden.

CARDIOMYOPATHY

A hemodynamic and microscopical study on
a clinical material using endomyocardial
biopsy.

by
Alf Torp

Malmö 1974



Printed in offset.
Malmö General Hospital
Malmö 1974.

Innehåll:

Inledning	5
Material	6
Metoder	8
Resultat	12
Diskussion	18
Tabell I	28
Förkortningar	32
Tabell II	33
Sammanfattning	34
Referenser	37

The present thesis is based on the following papers:

- I. A. Torp: Endomyocardial biopsy. Scand J Thor Cardio-
vasc Surg 7: 253-261, 1973.
- II. A. Torp: A case of cardiomyopathy and partial alpha-
1 antitrypsin deficiency with liver engorgement.
Accepted for publication in Acta Med Scand.
- III. A. Torp and A. Rausing: A case of asymptomatic hyper-
trophic cardiomyopathy localized to the lower part
of the ventricular septum.
- IV. A. Torp: Hemodynamic effects of longacting glucagon
in patients with cardiomyopathy.

In the text these papers will be referred to by their
Roman numerals.

I INLEDNING.

Cardiomyopathier (primära myocardsjukdomar) har under de senaste decennierna etablerats som ett specifikt sjukdomsbegrepp, f f a beroende på förbättrade diagnostiska möjligheter. Nomenklaturen är alltså varierande i olika rapporter under det att klassifikationen har blivit mera enhetlig. Enligt Goodwin och Oakley (1972) kan en cardiomyopathi definieras som en hjärtmuskelsjukdom av okänd genes och utan samband med övriga sjukdomar. Av denna definition följer, att man med sekundära cardiomyopathier avser hjärtmuskelsjukdomar som kan anses orsakade av andra tillstånd såsom ex vis neuromuskulära sjukdomar, system-sjukdomar som kollagenoser, metaboliska störningar, inlagringssjukdomar etc. Cardiomyopathier skiljer sig i många avseenden från andra typer av hjärtsjukdomar. Den fundamentala skillnaden må anses vara att myocardiet drabbas primärt i motsats till sjukdomar där det drabbas sekundärt som följd av sjukdom i kranskärl, klaffapparat eller i det kardiovaskulära systemet i övrigt.

I det material som redovisats hittills bygger diagnostiken på olika kriterier, allt från fysikaliska fynd och kliniska karaktäristika till fynd erhållna med hjälp av mera avancerade undersökningsmetoder. Sedan knappt 20 år har sporadiska arbeten redovisat nyttan av myocardiopsi för diagnostik och ett flertal olika metoder har beskrivits. Sutton och Sutton (1960) beskrev transthoracal nålpunktion, vilket samma författare senare modifierade till ett mera avancerat ingrepp (Raffensberger et al, 1964). Transthoracal biopsi har även beskrivits av Shirey et al (1972), men komplikationer i form av rytmrubbningar och hjärttamponad har begränsat metodens användning. Biopsi i samband med thoracotomi har beskrivits av flera författare, bl a Braimbridge och Niles (1964). Utöver de komplikationer och

tekniska svårigheter dessa metoder medför ger nålbiopsier i regel ett ganska ringa utbyte där fixeringsartefakter kan spela en betydande roll (Eckner, 1967). Önskemål om att på ett enklare sätt erhålla biopsimaterial från myocard resulterade i den endomyocardiopsi som beskrevs av Konno och Sakakibara (1963). Under senare år har flera arbeten rapporterat gynnsamma resultat med denna metod, antingen i dess ursprungliga form eller i olika modifieringar (Somers et al, 1971; Müller et al, 1971; Torp, 1970; Caves et al, 1973; Ali et al, 1973; Olsen, 1974). Ursprungligen var metoden, liksom biopsier från övriga organ, avsedd att tjäna främst diagnostiska syften. Eftersom metoden av samtliga författare har ansetts vara säker och tillförlitlig kan den dessutom anses vara av värde för att bedöma effekten av olika terapeutiska åtgärder eller för experimentella eller patogenetiska studier.

Syftemålet med föreliggande arbete är att ge synpunkter på f f a diagnostik men även behandling av och förlopp hos ett material av cardiomyopathier. Vidare har undersökningen syftat till att evaluera värdet av endomyocardiopsimetoden samt att anpassa den till rutinmässigt kliniskt bruk.

II MATERIAL.

Det totala antalet patienter som undersökts med endomyocardiopsi under tidsperioden maj 1966 till april 1974 omfattar 116 patienter. Dessa har till helt övervägande del hämtats från mottagningens eget material av patienter med oklar eller odiagnostiserad hjärtsjukdom, till en mindre del (17 st) har fall från andra sjukvårdsregioner undersökts. Vid utvärderingen av utredningsfynden i de enskilda fallen visade det sig, att totalmaterialet kunde indelas

i 3 grupper. Patienter som visat sig ha kronisk ischemisk hjärtsjukdom, primär klaffsjukdom eller fall där misstänkt hjärtsjukdom inte kunnat påvisas uppgick till 16 st. Patienter med olika typer av systemsjukdomar med hjärtpåverkan, samt patienter med hjärtsjukdom men där tveksamhet rått rörande graden av myocarpåverkan uppgick till 57 st. Slutligen kvarstod en grupp på 43 patienter med fastställd cardiomyopathi vilka kommer att redovisas i detalj.

Diagnosen cardiomyopathi har ställts enligt de kriterier som angivits av Goodwin och Oakley (1972). Konsekvensen av denna definition blir, att vissa patienter med hjärtmuskelsjukdom faller utanför cardiomyopathigruppen, nämligen de, där samtidigt förekommande systemsjukdom på goda grunder kan anses var orsak till hjärtsjukdomen, även om denna kliniskt och hemodynamiskt uppfyller kriterierna på en cardiomyopathi. Å andra sidan har inom cardiomyopathigruppen accepterats fall, som haft påvisad coronarscleros, klaffengagement eller hypertoni, men där manifestationerna av dessa sjukdomar varit av så ringa grad att de inte rimligen kan ha varit ensamma eller övervägande etiologiska faktorer. Intracardiell shunt har inte kunnat påvisas hos någon patient inom gruppen.

Ålders- och könsfördelning samt en översikt över kliniska data och undersökningsfynd redovisas i tabell I. Sjukdomsdurationen är räknad från första uppgift om förekomst av hjärtsjukdom, d v s uppgifter lämnade av patienterna själva.

Svårigheten att erhålla exakt uppfattning om sjukdomens debut och duration kan illustreras av 2 korta kasuistik: 1. Fall nr 69, kvinna född 1923. Sökte 12 år före utredningstillfället p g a okaraktäristisk värk i bröstet, inget anmärkningsvärt vid undersökningen, normalt EKG.

10 år före undersökningstillfället samma besvär. EKG visade då frånsett en flack T-tagga i avl aVF inget anmärkningsvärt. Därefter besvärsfri fram till 3 år före utredningen då ett förmaksflimmer debuterade med sedvanliga subjektiva symtom. Arytmin visade sig vara påtagligt terapieresistent. Patienten utreddes på sedvanligt sätt varvid diagnosen cardiomyopathi kunde verifieras.

2. Fall nr 45, man född 1913. Sökte pågående okaraktäristisk bröstvärk 18 år före undersökningstillfället, hade då ett normalt fysikaliskt hjärtfynd, på EKG inget anmärkningsvärt utöver SVES i bigeministällning. Var därefter relativt symtomfri fram till 1 år före utredningstillfället då han i anslutning till en övre luftvägsinfektion blev svårt inkompenenserad, han hade då ett terapieresistent förmaksflimmer. Utredningen kunde verifiera diagnosen cardiomyopathi. Patientens tillstånd har därefter varit stationärt med en behandlingskrävande cardiell inkomensation, karakteriserad av följande högersvikt.

Dessa 2 kasuistikfall illustrerar att en del patienter, som söker för okaraktäristiska hjärtbesvär och med beskedliga EKG-förändringar senare kommer att utveckla en cardiomyopathi. Likaså illustrerar det svårigheten att mera exakt definiera tidpunkten för insjuknandet hos en patient med cardiomyopathi.

III METODER.

Vid intagningen för utredningen undersöktes patienterna på sedvanligt sätt och fysikaliskt hjärtfynd noterades liksom blodtryck. Utöver sedvanliga rutinlaboratorieprover utfördes följande undersökningar före utredningen: 12 avlednings-EKG (avledningarna I, II, III, aVR, aVL, aVF,

$V_1 - V_5$ och V_7) samt sedvanligt arbetsprov med särskild hänsyn till förekomst av arytmier före eller under arbete samt ST-T-förändringar. Spirometri gjordes med en Bernstein-spirometer och normalvärden enligt Berglund et al (1963) användes. Röntgen cor och pulm gjordes med volymsberäkning enligt Jonsell (1939) samt Lysholm et al (1934).

Den speciella utredningen omfattande höger- och i flertalet fall vänsterkateterisering enligt samma riktlinjer som tidigare redovisats (IV). Samtliga patienter premedicerades med 0.1 g Pentymal + 0.4 g Meprobramat och var fastande vid undersökningens början på morgonen. Samtliga undersökningar utfördes av en och samma person. Rutinmässigt användes en Cournand dubbellumenkateter nr 9 för tryckmätning i lilla kretsloppet samt polyetylenkatetrar perkutant i höger respektive vänster arteria brachialis för tryckmätning i artär och vänster kammare. I de fall där angiografi gjordes i samma seans användes en grå Ödman-Ledinkateter via perkutan inläggning i arteria femoralis. Kateteriseringarna utfördes i vila, endast i enstaka fall gjordes tryckmätning under belastning och i dessa fall på sjukvårdsmässig indikation. De redovisade hemodynamiska fynden är genomgående de, som registrerats med patienten liggande efter 30 minuters vila. Hjärtminutvolymen bestämdes med färgspädningsmetod: i arteria pulmonalis huvudstam injicerades snabbt 6 ml 1.25% bromsulftaleinlösning, de fotometriskt bestämda koncentrationerna i arteria brachialis registrerades på sedvanligt sätt (Wassén, 1956). Rutinmässigt gjordes 2 flödesmätningar i snabb följd, av dessa har den tekniskt mest lyckade redovisats. Samtliga tryck registrerades med EMT 490 A eller 34 receptorer, utskrivna genom en Mingograf 42 B eller 81 pappersskrivare. Medeltryck erhöles genom elektrisk integration under 2 andningscykler. 0-punkten under undersökningen var 4:e

sternala revbensinsertionen i mellersta axillarlinsen.

Efter mätning av tillgängliga hemodynamiska parametrar utfördes endomyocardiopsi från höger kammare ad modum Konno och Sakakibara (1963), såsom tidigare redovisats (I). Biopsiinstrumentet infördes i en frilagd medial ven i vänster arm varefter biopsi togs från höger kammars septala vägg nära apex. I de fall där kärlen i vänster arm inte var av tillräcklig kaliber eller biopsiinstrumentet inte kunde införas till höger kammare denna väg användes istället vena saphena magna. Genomgående togs i första hand biopsi för fixering i 10% neutral formalin, därefter en för fixering i glutaraldehyd och i flertalet fall ytterligare biopsier för histokemiska eller biokemiska analyser. Dessa behandlades omedelbart efter uttagandet på ett för den planerade analysen lämpligt sätt.

Biopsi från vänster kammare utfördes i ett fall (fall 3), i ett fall (fall 69) kunde biopsiinstrumentet inte passera aortaklaffarna.

Biopsierna fixerades omedelbart i 10% formalin och bäddades i paraffin med rutinmetodik. Seriesnitt på 5 μ my färgades med hematoxylin-eosin, elastin samt PAS och stundom andra speciella färgningsmetoder. Bedömningen av snitten vad gäller tecken på hypertrofi har byggt på förekomst av förstörade, hyperkromatiska och oregelbundet formade kärnor. Hänsyn har även tagits till om muskeltrådarna har varit tjockare än normalt. Dessa kriterier har fastställts efter kontrollförsök på hund (Rausing och Torp, 1974). De ljusmikroskopiska fynden har sedan legat till grund för diagnostiken i de fall som behandlas i föreliggande arbete.

De biopsier som fixerats i glutaraldehyd har analyserats

elektronmikroskopiskt och resultaten av den ultrastruktur-
ella analysen i ett fall av hypertrofisk cardiomyopathi
(fall 11) redovisas i arbete nr III. De övriga elektron-
mikroskopiska fynden liksom fynden från biopsimaterial
analyserat på annat sätt redovisas i kommande arbeten.

I regel har angiografi utförts i samma seans som kateteri-
sering och biopsi. Angiografierna har utförts efter mål-
sättningen att i det enskilda fallet visualisera relevanta
detaljer. Följaktligen har enhetlig undersökningstyp inte
använts, med undantag för coronararteriografi som gjorts
i samtliga fall utom 4 i syfte att kunna utesluta coronar-
scleros som orsak till patientens hjärtsjukdom. Kontrast-
injektioner har gjorts i höger förmak, höger kammare,
arteria pulmonalis huvudstam, vänster förmak och vänster
kammare samt supravalvulärt i aorta, antingen som selektiv
eller semiselektiv coronararteriografi. Undersökningarna
har utförts enligt röntgendiagnostiska avdelningens sed-
vanliga rutinmetoder. Samtliga angiografier har efter-
granskats för att erhålla en enhetlig bedömning av fynden
(Olivecrona och Torp, 1974), varvid följande punkter sär-
skilt beaktats: 1. Kamrarnas storlek och vägg tjocklek samt
systodiastoliska variationer, 2. Eventuell förstoring av
vänster och i förekommande fall höger förmak, 3. Föränd-
ringar i lungkärlen, 4. Klaffarnas rörlighet och eventuell
förtjockning, 5. Eventuell klaffinsufficiens samt 6. Före-
komst av coronarscleros. Vid bedömning av höger och vänster
kammars systodiastoliska variationer samt eventuell klaff-
insufficiens har hänsyn tagits till förekomst av ventri-
kulära extraslag på den simultana EKG-registreringen samt
eventuell kateterinterferens. Bedömningen av de olika
hjärtrummen och klaffarna samt coronarkärlen har endast
gjorts då tillräcklig kontrasttätthet förelegat och under-
sökningen även i övrigt varit tekniskt tillfredsställande.

IV RESULTAT.

Resultaten redovisas i sin helhet i tabell I. Utöver de i tabellen angivna fynden har anamnesen ytterligare penetrerats i det enskilda fallet, det har dock inte varit möjligt att särskilja något enhetligt mönster vad rör insjuknande, predisponerande faktorer etc. Endast i 2 fall (fall 34 och 35) kunde familjär förekomst av sjukdomen noteras. Dessa 2 patienter var enäggstvillingar och sjukdomen hade en helt identisk bild i de båda fallen med undantag för en längre duration och följaktligen mera avancerade symtom hos tvilling II. Anamnestiskt framkom inga hållpunkter för ytterligare förekomst av cardiomyopathier i dessa 2 patienternas familj, ej heller hos något av de övriga fallen.

För funktionsgruppsindelning har New York Heart Associations kriterier använts. Flertalet fall kan hänföras till funktionsgrupp II eller III. Inte något fall kan hänföras till funktionsgrupp IV.

Samtliga elektrokardiogram (EKG) som varit tillgängliga har granskats och de relevanta fynden redovisas. I ett relativt stort antal fall finns EKG-registreringar tidigare än för angiven symtomdebut. Av intresse är att i 5 fall av dessa föreligger signifikanta förändringar mer än 1 år räknat från angiven symtomdebut. Av förändringar vid undersökningstillfället är tecken på vänsterkammarmhypertrofi (22 fall) helt dominerande. Som kriterium för vänsterkammarmhypertrofi har använts S i avl V_1 + R i avl V_7 större än eller lika med 3.5 mV. Tecken på högerkammarmhypertrofi bedömd efter kriterierna R/S i avl V_1 större än 1 och/eller rSR-konfiguration i avl V_1 förelåg i 4 fall. Av arytmier var supraventrikulära och ventrikulära extraslag helt domi-

nerande, 26 fall. Förmaksflimmer förelåg i 14 fall. Ektopisk förmaksrytm noterades i 2 fall, sinusrytm i 14 fall. 1 fall (fall 53) uppvisade omväxlande sinusrytm och förmaksflimmer. Atrioventrikulära överledningsrubbningar förekom däremot anmärkningsvärt sällan, i endast 4 fall förekom AV-block I och i inget fall AV-block II eller III.

I 31 av fallen föreligger fonokardiogram (FKG) registrerat vid undersökningstillfället. Utöver de fysikaliska fynd (systoliska och diastoliska blåsljud) som anges i tabellen finner man förekomst av 3:e hjärtton hos 19 fall samt 4:e hjärtton hos 13 fall där förekomst av 4:e ton med hänsyn tagen till patientens ålder får betecknas som patologisk. 3:e och 4:e ton har definierats som förekomst av biljud vid tidpunkten för den snabba fyllnadsfasen respektive förmakssystole.

Coronararteriografi har utförts i samtliga fall utom 5. I ett av dessa (fall 38) utfördes inte undersökningen eftersom man p g a patientens ålder på goda grunder ansåg sig kunna utesluta coronarscleros. I 2 fall (fall 59 och 61) utfördes inte undersökningen p g a bristande patientmedverkan. I dessa 3 fall utfördes heller inte någon angiocardioграфи. I fall 19 utfördes enbart en högersidig angiocardioграфи vilken inte medgav bedömning av coronarkärlen. I ett fall (fall 57) var undersökningen av sådan kvalitet, att coronarkärlen inte med säkerhet kunde bedömas. Endast i ett av de återstående 38 fallen (fall 80) förelåg coronarscleros, dock av ytterst lindrig grad enligt klassifikation av Ohlsson (1972). Enligt samma bedömningsgrunder förelåg inte i något fall mera avancerade förändringar av typ förträngningar eller occlusioner, ej heller förekomst av kollateralkärl.

Angiografisk bedömning av vänster kammare visade väggförtjockningar av denna i 7 fall och normal väggförtjocklek i 19 fall. I de återstående 17 fallen saknas uppgift, antingen på grund av bristfällig kontrastutfyllnad av vänster kammare eller att angiografi utöver coronararteriografi inte utförts. Vänster kammarens systodiastoliska variationer som tecken på dess kontraktilitet var nedsatta i cirka en fjärdedel av fallen. Flertalet av dessa fall uppvisade dessutom en klar mitralisinsufficiens av måttlig till uttalad svårighetsgrad. I samtliga undersökta fall utom ett (fall 93) förelåg normala morfologiska förhållanden i såväl aorta som mitralisklaffar. I detta enda fall hade aortaklaffarna lätt nedsatt rörlighet som tecken på lindrig aortastenos, den systoliska tryckgradienten över aortaklaffarna var endast 8 mm Hg. I 11 av fallen har höger kammare undersökts angiografiskt. I 4 av dessa förelåg nedsatta systodiastoliska variationer under det att väggförtjockleken bedömdes som normal i samtliga undersökta fall. I dessa 11 fall samt i ytterligare 5 där pulmonalisangiografi utförts befanns pulmonalisklaffarna samt arteria pulmonalis och dess förgreningar uppvisa i stort sett normala förhållanden. Endast hos 2 patienter (fall 3 och 11) var tricuspidalisklaffarnas rörlighet nedsatt.

Endomyocardiopsi visade normal morfologi i 9 fall. I de övriga 34 förelåg ljusmikroskopiska tecken på hypertrofi enligt fastställda kriterier (förstorade, hyperkromatiska och oregelbundet formade kärnor samt breddökade muskeltrådar). Lätt till måttlig subendocardiell eller interstitiell fibros förelåg i 7 fall. Inflammatoriska infiltrat och inlagring av främmande substans såsom amyloid har kunnat påvisas i andra fall med hjälp av endomyocardiopsi men förelåg inte i något fall inom det här redovisade materialet. I samtliga 43 fall erhöles biopsimaterial för

morfologisk analys. I fall 14 kunde biopsiinstrumentet inte manipuleras genom tricuspidalisostiet. Biopsi gjordes därför från höger förmak där utbytet endast blev bindväv och fibrös vävnad vilket inte tillät någon specifik histologisk analys. I de övriga 42 fallen erhöles i samtliga representativt myocard från höger kammare. Hos en patient (fall 3) gjordes dessutom biopsi från vänster kammare vilken visade en histologisk bild likartad den från höger kammare. Detta har detaljredovisats i skrift I.

Majoriteten av fallen (32 stycken) stod vid tidpunkten för undersökningen på cardiofarmaka i form av digitalis och i flertalet fall dessutom diuretika. Dessa preparat seponerades inte i samband med undersökningen. 2 fall behandlades med betablockad på arytmindikation.

De hemodynamiska fynden i vila redovisas likaså i tabell I. Samtliga tryckkurvor har bedömts enhetligt. Angivna värden för hjärtfrekvens är de som uppmätts i anslutning till hjärtminutvolymsbestämning. Hos en patient (fall 43) föreligger inga uppgifter om flöden beroende på tekniskt missöde.

Totalmaterialet på 43 patienter kan efter hemodynamiska och angiografiska fynd indelas i 3 grupper:

1. Hypertrofiska cardiomyopathier med eller utan obstruktion.
2. Congestiva cardiomyopathier, d v s cardiomyopathier med tecken på sviktande vänsterkammarfunktion i form av PCV-tryck i vila på 13 mm Hg eller däröver.
3. Cardiomyopathier utan tecken till sviktande vänsterkammarfunktion, d v s ett PCV-tryck i vila lika med eller mindre än 12 mm Hg. Denna grupp benämnes i fort-

sättningen lindriga cardiomyopathier i analogi med vad som anförts av Kübler et al (1973). Dessa patienter uppvisar tecken på hjärtsjukdom i form av EKG-förändringar, hjärtförstoring, patologiskt fysikaliskt hjärtfynd eller hemodynamiska fynd avvikande från det normala. Även om fallen i denna grupp till större delen har en betydligt kortare sjukdomsduration än de övriga har några enstaka en sjukdomsduration som sträcker sig över åtskilliga år. Det synes därför rimligt, att denna grupp utgöres dels av fall med tidiga cardiomyopathier, dels av cardiomyopathier med lindrigt förlopp.

Medelvärden för några relevanta hemodynamiska parametrar, funktionsgrupp samt relativ hjärtvolym har kalkylerats för de olika grupperna och redovisas i tabell II. I de fall där något tillfredsställande PCV-läge inte erhållits eller där PCV-trycket av tekniska skäl inte kunnat registreras har istället för detta det diastoliska trycket i arteria pulmonalis använts (Jenkins et al, 1970).

Spirometri visade lätta restriktiva förändringar eller normala fynd. Obstruktiva förändringar kunde inte påvisas.

De data som presenteras i tabell I hänför sig till första utredningstillfället för varje enskild patient. Under uppföljningstiden därefter har 6 av de 43 patienterna gått ad mortem. Fall nr 3 gick ad mortem i en cerebral embolus utan någon föregående cardiell försämring. Sektion visade en måttlig hjärthypertrofi samt utpräglad hjärtdilatation drabbande främre höger hjärthalva. Inga förändringar sågs inom coronarkärl eller klaffapparat. Mikroskopiskt förelåg en hårdformig förtjockning av endocardiet, hårdformig myocardfibros samt tecken på hypertrofi. Förändringarna var

mer uttalade på höger än på vänster sida. Fall nr 22 gick ad mortem i en stor encephalomalaci föregången av en viss cardiell försämring. Vid sektionen uppvisade hjärtat hypertrofi och dilatation av såväl höger som vänster kammare och dilatation av båda förmaken. Några förändringar inom klaffarna fanns inte och i coronarkärlen endast lätt, fläckvis atheromatos. Mikroskopiska fynd föreligger tyvärr inte i detta fall. Fall nr 35 gick ad mortem i bilden av en intraktabel inkomensation, sektionen visade ett allmänt förstorat hjärta utan förändringar i klaffapparat eller coronarkärl. Mikroskopiskt förelåg en diffus interstitiell fibros jämte tecken på hypertrofi. Fall nr 43 gick ad mortem i en mycket snabbt progredierande och intraktabel inkomensation, sektionen visade en uttalad hjärtförstoring f f a i form av dilatation av samtliga hjärtrum, inga förändringar inom klaffar eller coronarkärl. Mikroskopiskt förelåg tecken på interstitiell fibros men f f a hypertrofi. De mikroskopiska förändringarna var mera uttalade inom förmaken än kamrarna. Fall nr 44, den ende patienten i materialet med hypertrofisk cardiomyopathi med obstruktion, gick ad mortem i en snabbt progredierande cardiell inkomensation som accentuerades kraftigt efter debut av förmaksflimmer. Sektionen visade en utpräglad subvalvulär aortastenosis och massiv vänsterkammarehypertrofi, en måttlig coronarscleros men inga förändringar i klaffarna. Mikroskopiskt förelåg f f a tecken på hypertrofi men dessutom mindre fibrösa stråk. Några mikroskopiska hållpunkter för färska eller utläkta ischemiska skador förelåg icke. Fall nr 53, slutligen, gick ad mortem i en något långsammare progredierande inkomensation. Sektionen visade en uttalad hjärtförstoring med dilatation av samtliga hjärtrum, inga förändringar i coronarkärlen men en viss fibros och förstuvning av mitralisklaffapparaten. Mikroskopiskt förelåg tecken på såväl fibros som hypertrofi.

V DISKUSSION.

I uredningen av föreliggande material på 43 fall har, utöver vedertagna cardiologiska undersökningsmetoder ytterligare ett diagnostiskt hjälpmedel använts, nämligen endomyocardiopsi. Flera författare, ex vis Sekiguchi och Konno (1969) och Somers et al (1971) har beskrivit värdet av just denna metod för diagnostik av framför allt sekundära cardiomyopathier med specifika fynd eller vid den klassiska endomyocardiella fibrosen. Nyligen har Olsen (1974) redovisat ett material bestående av bl a 34 fall av congestiv cardiomyopathi där han påpekade värdet av endomyocardiopsimetoden.

Syftemålet med användandet av biopsimetoden i föreliggande arbete var dels diagnostik, dels och f f a att söka korrelera de histologiska fynden till övriga undersökningsresultat för att på så sätt bredda metodens diagnostiska spektrum.

1. Korrelation mellan biopsifynd och övriga parametrar.

Den mikroskopiska analysen har, såsom framgår av tabell I, visat patologiska förändringar i form av hypertrofi och/eller fibros i flertalet fall, 33, mot väsentligen normal bild i 9 fall. I ett fall, nr 14, var biopsin inte representativ.

Det visar sig att det förelåg anmärkningsvärd korrelation mellan mikroskopiska förändringar å ena sidan och patienternas funktionsgruppsplacering å andra. De 9 fallen med normal biopsi är i genomsnitt cirka en funktionsgrupp lägre än fallen med patologisk biopsi, medelvärdena är 1.3 respektive 2.2.

EKG-bilden vid utredningstillfället visar i flertalet fall patologiska förändringar. Enbart 5 fall har väsentligen normalt EKG. Eftersom dessa fördelar sig på 3 patienter med normal och 2 patienter med patologisk biopsi tillåter inte observationen några säkra slutsatser. Av EKG-förändringar är tecken på vänster- eller högerkammarmhypertrofi vanligast. Av de 24 fallen med dessa förändringar har 20 patienter patologiskt biopsifynd och 4 normalt. Arytmier i form av supraventrikulära och ventrikulära extraslag förekommer i drygt hälften av fallen, utan säker korrelation till biopsifynden. Förmaksflimmer, å andra sidan, förekom hos 14 fall, med en påtaglig korrelation till biopsifyndet eftersom samtliga dessa 14 hade patologisk biopsi.

Hos de patienter med patologiskt biopsifynd där EKG föreligger från undersökningstillfället kan 3:e hjärtton registreras hos 17 av 26 patienter med patologiskt EKG. Om man exkluderar de 3 patienterna där mitralisinsufficiens kunnat påvisas angiografiskt föreligger således 3:e ton som tecken på vänsterkammarsvikt i 14 av 23 fall. Korrelationen gentemot biopsifynden är även här god, eftersom motsvarande siffror för patienter med normal biopsi blir 1 av 5 fall.

Ytterligare stöd för att biopsimetoden är representativ visar fynden vid vänsterkammurangiografi. Hos 22 fall med patologisk biopsi förelåg klar väggförtjockning i vänster kammare i 7 fall, under det att 6 patienter med normal biopsi hade väggförtjockning endast i 1 fall. Om man med congestiv cardiomyopathi avser patienter med tecken på sviktande vänsterkammarfunktion synes det ändamålsenligt att, liksom Kübler (1973) indela patienterna i de tidigare nämnda 3 grupperna, nämligen hypertrofisk, congestiv och

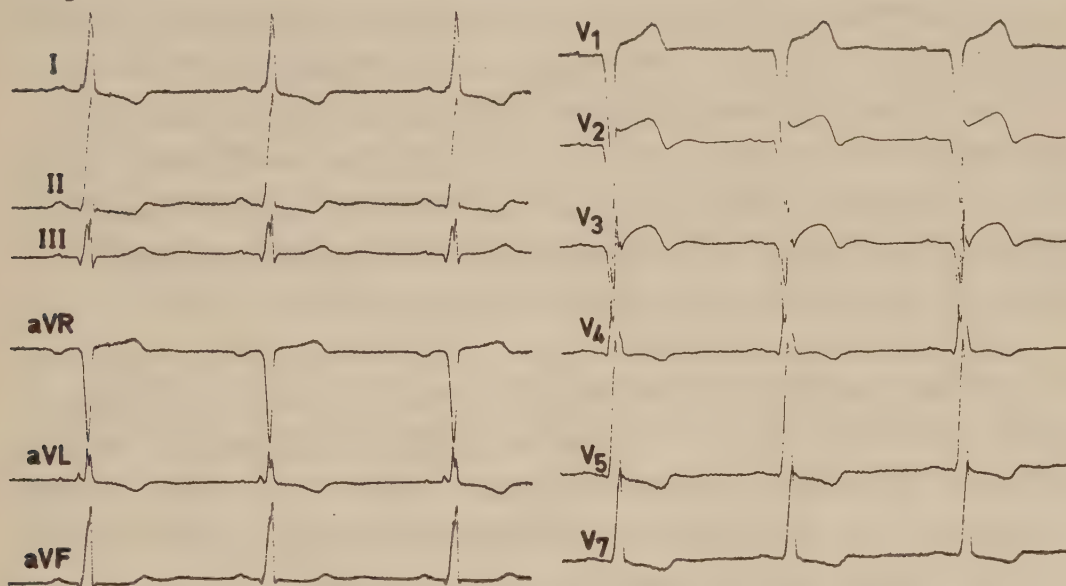
lindrig cardiomyopathi. De 2 senare grupperna kommer då att utgöras av 21 fall med tecken på sviktande vänsterkammarfunktion i vila, respektive 19 fall som samtliga har ett PCV- (eller APH diastoliskt) tryck i vila på mindre än 12 mm Hg. Dessa 19 patienter kan anses utgöra exempel på tidiga, stadier av en cardiomyopathi alternativt sena stadier i ett lindrigt förlopp.

Tabell II summerar olika parametrar i de 3 grupperna. Även gentemot denna indelning visar biopsifynden mycket god korrelation: av de 9 fallen med normal biopsi återfinnes 7 i gruppen lindrig cardiomyopathi. De återstående 2 fallen har, enligt indelningen grundad på PCV-tryck i vila, placerats i gruppen congestiv cardiomyopathi. Om man ser på det enskilda fallet finner man emellertid att det ena, fall 89, dels var terapifritt, dels var hemodynamiskt bättre än genomsnittet i gruppen i övrigt. Det andra fallet, fall 64, har efterundersökts 1 år efter utredningen och befanns då vara klart förbättrad. Han har sedermera återgått i fullt förvärvsarbete. De övriga 19 fallen i grupp 2 har samtliga patologisk biopsi, väl överensstämmande med tecken på sämre hjärtfunktion i form av lägre cardiac index och högre hjärtfrekvens, större relativ hjärtvolym och högre funktionsgruppsplacering.

2. Differentialdiagnos.

Som framhållits av bl a Oakley (1972) måste f f a coronarinsufficiens kunna uteslutas vid diagnostik av cardiomyopathier. EKG-bilden vid dessa, i synnerhet congestiva, är oftast okaraktäristisk (Storstein, 1968; Fowler, 1970; Orinius och Pernow, 1972). Föreliggande material bekräftar dessa iakttagelser, f f a vad gäller förekomst av arytmier och tecken på vänsterkammerhypertrofi. Den rela-

tivt sparsamma förekomsten av tecken på högerkammerhypertrofi kan säkerligen bero på höger kammars relativt mindre muskelmassa varigenom vänsterkammaren potentialmässigt dominerar. Den sparsamma förekomsten av atrioventrikulära rytmrubbningar är ävenledes i god överensstämmelse med vad som angivits av andra författare (Fowler, 1970). ST-T-förändringar har varit vanligt förekommande i föreliggande material men har konsekvent inte tillmätts betydelse i sammanhanget eftersom flertalet patienter behandlades med digitalis. Gau et al (1972) visar i en serie på 22 patienter med cardiomyopathi förekomst av EKG-förändringar tydande på akut myocardinfarkt i 8 fall men där diagnosen kunde vederläggas efter coronararteriografi. Endast en patient i föreliggande material (fall 32) visade EKG-förändringar helt förenliga med en akut framväggsinfarkt (fig. 1).



Semiselektiv coronararteriografi visade emellertid helt normala förhållanden. Förekomst av Q-taggar ledande till infarktdiagnos har redovisats av flera författare f f a vid hypertrofisk cardiomyopathi, bl a Frank och Braunwald (1968). Även vid congestiv cardiomyopathy har detta beskrivits av bl a Goodwin (1970), som ansåg att den abnormal

Q-vågen kunde bero på myocardfibros med ändrade intra-ventrikulära ledningsförhållanden. Oavsett Q-vågens genes i dessa fall illustreras nödvändigheten av coronararteriografi som led i utredningen. Om denna undersökning är tekniskt invändningsfri utgör frånvaro av occlusioner och oregelbundenheter i kranskärlen ett starkt stöd för att utesluta coronarscleros som orsak till hjärtsjukdom eller -symtom (Mason Sones, 1972).

Fowler (1970) har angivit kriterier för att skilja cardiomyopathier från konstriktiva pericardsjukdomar. De EKG-förändringar som Fowler anger som typiska för cardiomyopathier, f f a höger- och vänsterkammarmhypertrofi stämmer väl överens med förändringarna i föreliggande material liksom förekomsten av förmaksflimmer i cirka 30% av fallen med cardiomyopathi. De redovisade biopsifynden med tecken på hypertrofi i höger kammare och EKG-mässiga tecken på hypertrofi av vänster kammare stödjer uppfattningen att cardiomyopathi är en generell sjukdom drabbande hela hjärtat. Det ligger därför nära till hands att förmoda, att den höga frekvensen förmaksflimmer skulle bero på ett primärt engagement av förmaken.

Vad gäller tryckförhållanden i lilla kretsloppet föreligger genomgående en sjunkande trycknivå räknat från PCV via höger kammares slutdiastoliska tryck till höger förmak, i motsats till den vid konstriktiv pericardit typiska konstanta nivån (Fowler, 1970).

Dessa fynd jämte frånvaron av pericardförkalkningar torde utesluta förekomst av konstriktiv pericardsjukdom i föreliggande material. Endomyocardiopsi kan härvid sannolikt inte vara enbart utslagsgivande, då biopsi från fall med konstriktiv pericardit har visat likartade förändringar

med tecken på hypertrofi.

Utöver coronarinsufficiens och konstriktiv pericardit föreligger även andra differentialdiagnostiska möjligheter. Dessa har diskuterats tidigare.

3. Naturalhistoria.

Materialet belyser förloppet hos 43 fall med konstaterad cardiomyopathi. Follow-up perioden räknat från undersökningstillfället varierar från 6 månader till 4.5 år, varunder 6 patienter gått ad mortem. Denna relativt höga överlevnad står i viss kontrast till de siffror som redovisats av bl a Goodwin (1970), men kan möjligen bero på det relativt stora inslaget (19 fall) av lindriga cardiomyopathier. 2 fall har gått ad mortem i cerebrala insulter, 4 fall, varav en med hypertrofisk obstruktiv cardiomyopathi, i in-traktabel hjärtinsufficiens, trots maximal behandling. Med tanke på den latent cardiella inkomensationen hos många fall med cardiomyopathi har andra behandlingsalternativ än sedvanlig terapi med digitalis och diuretica försökts. Hos en grupp cardiomyopathier har effekten av långverkande glucagon redovisats (IV). Resultaten tyder på en klart gynnsam inverkan av detta medel, f f a hos de patienter som är höggradigt inkomenserade och under belastning. Eftersom en stor del av patienterna under follow-up tiden visat en benägenhet till akuta försämringar kan långverkande glucagon anses vara ett värdefullt komplement till redan befintlig terapi i dessa situationer.

Patienter med cardiomyopathi har påtagligt ofta visat sig ha ett i övrigt intakt kärlsystem (Oakley, 1972), varför hjärttransplantation diskuterats som ett seriöst behandlingsalternativ (Goodwin och Oakley, 1972). Resultat

av dylika ingrepp har redan redovisats (Kahn et al, 1970; Caves et al, 1973).

I en follow-up undersökning med 50 fall med cardiomyopathi fann Shugoll et al (1972) en påtaglig förekomst av ventrikulära extraslag hos de patienter som gick ad mortem jmf med de överlevande. Härav drog man slutsatsen att ventrikulära extraslag var ett dåligt prognostiskt tecken. Något motsvarande mönster kunde inte noteras i föreliggande material. Visserligen hade 4 av de 6 patienter som gått ad mortem ventrikulära extraslag, men denna arytm i övrigt lika frekvent förekommande i materialet oavsett patientens tillstånd. De 2 tidigare beskrivna kasuistikerna (sid. 7) jämte det faktum att samtliga fall med förmaksflimmer hade tecken på en avancerad form av cardiomyopathi tyder snarare på att supraventrikulära och ventrikulära extraslag är en initial arytm hos cardiomyopathier med påtaglig benägenhet att senare övergå i ett permanent förmaksflimmer.

Sektionen av de patienter som gått ad mortem har i varje fall kunnat verifiera den kliniska diagnosen och i varje fall utom ett där material saknades, kunnat bekräfta de mikroskopiska fynden vid biopsin.

4. Etiologiska synpunkter.

De möjligheter endomyocardiopsimetoden besitter har beskrivits ytterligare i ett fall av lokaliserad hypertrofisk cardiomyopathi (III). Denna sjukdom anses allmänt vara skild från övriga cardiomyopathier vad avser etiologi, klinisk bild och behandling (Goodwin och Oakley, 1972; Perloff, 1971). Med hjälp av endomyocardiopsi kunde dels diagnosen verifieras, dels kunde konstateras, att sjukdomen var lokaliserad till endast en del av septum, under det

att biopsier från övriga delar av septum visade en väsentligen normal bild eller lätta tecken på hypertrofi. Detta fynd stödjer teorin, att förmodad genetiskt defekt DNA vid hypertrofisk cardiomyopathi kan vara en lokaliserad myocardsjukdom i motsats till övriga, generella myocardsjukdomar (Henry et al, 1973). Eftersom man med relativ lätthet kan upprepa undersökningen finns möjlighet att konstatera eventuell progress av sjukdomen samt att med detaljanalyser kunna jämföra patologiskt och normalt myocard.

Etiologin till cardiomyopathier är fortfarande oklar. Man har diskuterat ett flertal för myocardiet skadliga faktorer, såsom infektioner, toxisk inverkan av alkohol eller tillsatser därtill såsom kobolt, hypoxi, belastning såsom hypertoni etc. Om myocardiet har ökad vulnerabilitet, kan inverkan av någon eller några av dessa faktorer leda till irreversibel hjärtsjukdom. Ett exempel på detta har presenterats i artikel II, som redovisar ett fall med partiell alfa-1 antitrypsinbrist. Denna enzymdefekt medför nedsatt motståndskraft i vävnader gentemot proteaser, som frisätts under olika förhållanden. Detta fall kan illustrera den multifaktoriella genesen till cardiomyopathier.

Biopsi ger möjlighet att erhålla levande vävnad och detta har haft stor betydelse för förståelsen av sjukdomar i de organ som är tillgängliga med biopsi. Föreliggande studie visar att endomyocardiopsi är en enkel och säker metod som ger möjlighet att studera myocardiet in vivo ljus- och elektronmikroskopiskt. Resultat från 116 patienter på vilka i runt tal 400 biopsier gjorts, visar samma låga frekvens av oskyldiga biverkningar (enstaka extraslag) som redovisats i skrift I och allvarliga komplikationer har inte uppträtt. Under arbetets gång har framkommit att fluorescensmikroskopisk undersökning av biopsierna för kartläggning

av den adrenerga innervationen är möjlig (Torp, 1970).

Som nämnts är cardiomyopathiernas etiologi ännu oklar. Endomyocardiopsi bör erbjuda goda möjligheter att komma denna gåtas lösning närmare. Likartade synpunkter har tidigare framförts av Mattingly (1970) som påpekat det nödvändiga i att man letar efter tidiga kliniska fynd, etiologiska faktorer, hemodynamiska och biokemiska förändringar, immunsvaret samt myocardiets svar på tillförsel av farmaka. Detta kräver en tidig undersökning av organfunktionen, vävnad och celler och deras innehåll, istället för retrospektiva undersökningar vars fakta bygger på obduktionsmaterial. Endomyocardiopsi ger möjlighet till en sådan undersökning tidigt i sjukdomsförloppet.

En förutsättning för studier av denna typ är att biokemiska metoder kan göras tillförlitliga i mikroformat. Undersökningar i denna riktning pågår. Det är således möjligt att bestämma halten av cykliskt AMP i dessa biopsier. I litteraturen föreligger resultat som anger att glucagon tillfört in vitro ökar halten av cykliskt AMP i human papillarmuskel erhållen vid operation (Levey och Epstein, 1969). I samband med glucagonstudien (skrift IV) bestämdes därför på 8 av patienterna cykliskt AMP i biopsi tagen före och 45-60 minuter efter glucagontillförsel (Frandsen och Torp, 1974). I motsats till Levey och Epstein (1969) erhöles i detta material ingen signifikant ändring ($n=7$, $t=0.5308$): före glucagon fanns 0.90 och efter 0.84 pmol/mg hjärtvävnad.

Likaledes har det visat sig möjligt att bestämma triglycerid- och fosfolipidhalt i myocard som erhållits med biopsiinstrumentet från lik. Fosfolipidernas fettsyrasammansättning har också kunnat analyseras. Representativiteten

har befunnits tillfredsställande när jämförelse gjorts med resultat från en större bit tagen från näraliggande myocard (Belfrage et al, 1974).

Det är således möjligt att få god kvantitativ uppfattning om förekomsten av vissa ämnen i de små hjärtmuskelbitar som biopsin ger. När andra biokemiska bestämningsmetoder har transformerats till mikroskala kan man hoppas att myocardbiopsi kommer att erbjuda unika möjligheter att studera metaboliska och farmakologiska effekter in vivo.

Table I.

Age (years)					ECG							PCG			
No	Sex	Ons	Inv	Dur	FG	CXR	SR	SVES	VES	AF	AVI	LVH	RVH	3rd	4th
3	M	42	45	3	II	1600/850	1)							+	
11	M	37	39	2	I	990/600	+					+	+		+
13	M	50	55	5	II	1050/500		+		+				+	
14	M	55	58	3	II	1400/650	+		+			+		/	/
15	M	39	42	3	II	940/470	+					+			+
16	M	49	51	2	II	970/450	+							/	/
17	M	43.5	48	4.5	II	1320/600				+				+	
18	M	45	50	5	II	730/400	+	+	+						+
19	F	51	67	16	III	1420/840	+				+			/	/
20	F	49	52	3	II	1000/620	+					+		+	+
21	M	43	50	7	II	1450/730				+		+		+	
22	M	16	62	46	III	1380/710				+		+		/	/
25	M	27.5	28	0.5	I	1100/550	+	+			+	+		/	/
29	M	48	48	0	II	765/450	+							/	/
32	M	34	37	3	II	1000/700	+		+			+		/	/
34	M	45.5	46	0.5	II	1260/650	+					+			
35	M	41	46	5	III	1800/900	+		+		+	+			+
38	M	15	24	9	I	780/430	+								+
39	M	55.5	57	1.5	III	2200/1150		+	+	+		+		+	
43	M	49	54	5	III	3100/1600			+	+			+	+	
44	M	43	53	10	III	2300/1100			+	+				/	/
45	M	57	59	2	III	1700/900		+	+	+			+	+	
46	M	38.5	39	0.5	I	830/410	+								
47	M	48.5	49	0.5	II	770/450	+	+	+						+
53	M	49	62	13	III	1340/880	+		+	+		+		+	
57	M	20	61	41	III	1600/900		+	+	+		+		/	/
59	M	36.5	37	0.5	I	800/450	+					+		+	+
60	M	58.5	59	0.5	II	1160/720	+	+	+					+	+
61	M	48	48	0	I	960/450	+	+						/	/
62	M	51.5	52	0.5	II	1950/920			+	+				/	/
63	M	22	22	0	III	1800/840	+	+	+			+		+	+
64	M	41	42	1	II	1150/610	+					+		/	/
65	F	9	52	43	II	720/470	+		+					+	+
69	F	46	49	3	II	1150/660		+	+	+				+	
73	M	42	43	1	II	740/430			+	+		+		+	
79	M	8	29	21	I	990/550	+		+			+		+	+
80	M	52	54	2	I	1500/690	+		+					/	/
81	M	48	49	1	II	830/430	+	+	+					+	+
89	M	2	19	17	I	1130/600	2)	+	+			+			+
91	M	46	48	2	III	1650/830		+	+	+				+	
92	M	49.5	50	0.5	II	1070/605	+	+				+		+	+
93	F	54	62	8	II	970/650	+				+	+			+
108	F	14	20	6	I	780/510	+					+		+	+

1) nodal rhythm.

2) coronary sinus rhythm

Table I continued.

Ausc		Art	LV		MV		AV		RV		TV		PV		Bio-	Treat-		
SM	DM	Scl	WT	SD	MI	Mov	Thi	Mov	Thi	WT	SD	TI	Mov	Thi	Mov	Thi	psy	ment
	+		N	N	-	N	N	N	N	N	-	-	-	N	N	N	H	F
	+		N	N	-	N	N	N	N	N	N	-	-	N	N	N	H	
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	3) Dig+BB
			N	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	BB
+		/	N	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	N	N	H	Dig+Diur
+			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
+			N	-	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	N	
			+	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig
			+	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
			/	/	/	/	/	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
			/	-	-	/	/	N	N	N	-	-	N	N	N	N	H	Dig+Diur
+		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	N	
			/	-	-	N	N	N	N	N	-	-	N	N	N	N	H	Dig+Diur
+	+		N	-	+++	/	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
+	+	/	+	/	+++	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
+	+		N	-	-	N	N	N	N	N	-	-	N	N	N	N	F	Dig+Diur
			N	N	-	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	N	
			N	N	-	N	N	N	N	N	-	-	N	N	N	N	N	Dig
+	+		N	-	+++	N	N	N	N	/	/	-	/	/	/	/	H	F Dig+Diur
+	+	/	+	-	++	N	N	N	N	/	/	/	/	/	N	N	H	Dig+Diur
+		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	N	
			N	-	-	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	H	Dig+Diur
		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	N	
			/	/	/	/	/	N	N	/	/	/	/	/	N	N	H	Dig+Diur
+			N	N	++	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	H	Dig+Diur
			+	-	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	N	N	N	Dig+Diur
+			N	-	++	-	N	N	N	/	/	/	/	/	N	N	N	Dig+Diur
+			N	N	-	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	H	Dig
			N	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	F	Dig+Diur
			N	/	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	
+		1	N	N	+	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	H	Dig
			N	N	-	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	H	F Dig+Diur
+			N	N	+++	N	N	N	N	N	N	-	N	N	N	N	N	
+			N	-	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
			+	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	Dig+Diur
+			+	N	-	N	N	-	N	/	/	/	/	/	/	/	H	F Dig+Diur
+			+	N	-	N	N	N	N	/	/	/	/	/	/	/	H	F

3) representative material not obtained.

Table I continued.

No	HR	CI	SI	LVSW	RVSW	RA	RV		PA			PCV
							S	eD	S	D	M	
3	68	3.5	51	88	19	11	23	9	20	9	15	9
11	72	3.2	45	83	14	1	23	3	23	7	14	5
13	58	2.0	35	86	18	10	29	8	28	13	18	14
14	74	3.1	42	166	30	10	36	10	32	20	25	/
15	66	3.4	51	107	25	5	35	11	21	12	18	/
16	48	3.3	69	161	26	5	26	5	17	8	13	6
17	94	3.2	33	92	21	9	31	8	26	13	21	14
18	79	3.2	41	75	19	8	28	8	25	15	19	16
19	66	3.6	54	93	51	15	63	16	62	27	41	29
20	75	3.0	40	49	12	6	27	10	22	8	14	9
21	66	2.1	31	90	16	6	24	4	24	15	19	16
22	100	2.4	24	59	20	11	42	10	40	26	31	27
25	50	4.3	86	210	30	1	28	0	25	7	13	8
29	60	3.1	51	125	9	/	30	5	16	3	8	/
32	80	3.5	44	95	11	/	22	2	20	6	12	5
34	84	3.8	47	128	20	/	/	/	24	11	16	/
35	112	2.1	19	39	23	/	69	17	62	37	46	28
38	70	4.0	57	119	15	/	20	7	15	6	11	6
39	75	2.7	36	68	24	5	35	5	35	22	27	/
43	108	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	22
44	110	3.1	28	62	18	/	32	8	29	18	22	19
45	76	1.6	21	42	9	2	27	0	25	14	17	11
46	60	2.7	46	124	26	/	27	7	27	14	20	10
47	76	2.8	37	108	11	/	/	/	21	6	12	6
53	82	2.4	29	22	29	/	60	8	60	24	45	28
57	86	2.6	30	53	16	/	/	/	35	12	21	18
59	70	3.5	50	92	16	2	20	3	21	10	13	9
60	76	3.3	44	74	22	6	33	6	28	16	22	13
61	66	4.3	65	194	32	4	28	6	28	10	17	1
62	70	2.2	31	97	16	/	/	/	25	13	16	/
63	108	2.3	26	31	33	12	62	13	63	41	51	/
64	116	2.7	23	55	25	/	/	/	50	34	42	26
65	80	4.0	50	122	22	/	/	/	25	11	18	10
69	82	3.0	37	96	24	9	45	9	45	18	27	19
73	58	3.7	64	94	20	/	/	/	24	9	13	10
79	40	3.0	76	136	28	5	30	5	29	8	15	10
80	66	3.3	49	151	26	/	/	/	28	8	18	14
81	84	2.0	23	46	17	20	34	21	30	21	27	19
89	116	3.5	30	43	21	5	32	6	41	19	28	21
91	92	2.4	26	34	19	8	42	9	39	21	27	22
92	76	2.4	32	108	16	/	/	/	32	14	21	12
93	84	4.1	49	120	17	/	/	/	27	12	17	12
108	96	4.1	42	69	13	/	/	/	24	9	15	11

Table I continued.

LV		BA									
S	eD	S	D	M	PVR	SVR	AV-D	PaO ₂	PaCO ₂	St.bic	pH
84	9	84	59	77	74	950	30	72 ₂	36 ₂	26	7.48
98	6	106	68	85	132	1244	56	87	40	24	7.41
/	/	131	77	102	76	1941	48	/	/	/	/
/	/	210	120	157	61	1901	53	/	/	/	/
/	/	123	60	89	71	1058	33	/	/	/	/
/	/	120	66	87	80	990	41	/	/	/	/
/	/	156	99	108	83	1272	35	/	/	/	/
/	/	129	83	93	41	1263	44	/	/	/	/
/	/	158	78	104	160	1385	46	/	/	/	/
/	/	89	54	65	83	1082	43	/	/	/	/
/	/	156	100	124	60	2465	100	/	/	/	/
/	/	154	110	117	67	1948	67	/	/	/	/
136	12	135	75	100	48	951	30	84	33	23	7.46
/	/	159	79	109	77	1669	41	88	41	27	7.44
/	/	149	93	112	107	1715	48	62	45	28.5	7.44
/	/	147	94	113	55	1234	42	65	41	26	7.44
/	/	125	89	105	343	1998	66	61	37	20.5	7.37
/	/	121	72	92	56	1030	31	92	42	27	7.44
107	15	110	90	99	81	1608	55	76	42	27.5	7.45
/	/	106	71	89	/	/	50	60	31	22	7.47
/	/	138	106	96	37	1184	79	79	29	22	7.50
117	2	108	71	86	154	2203	73	69	42	28	7.46
135	16	135	88	107	142	1516	52	83	43	25.5	7.44
/	/	170	93	126	95	1998	53	92	39	27.5	7.48
91	13	92	57	62	354	1290	50	71	37	23.5	7.43
127	6	121	73	89	51	1501	66	87	37	25	7.46
/	/	109	68	83	50	1033	39	75	37	21.5	7.43
116	19	110	69	87	127	1233	40	78	35	25	7.48
134	18	130	88	103	138	891	46	89	35	22	7.43
/	/	144	99	112	48	1776	52	89	40	28	7.48
/	/	110	80	90	159	1427	82	63	34	25.5	7.50
/	/	140	111	118	251	1849	54	70	38	27	7.48
176	0	158	83	112	90	1264	39	73	39	26	7.45
/	/	192	94	128	120	1916	21	79	37	24	7.44
115	7	100	61	72	37	888	63	82	38	26	7.47
125	7	105	56	73	73	1069	49	81	43	27.5	7.44
/	/	162	96	119	45	1355	50	67	39	27.5	7.48
113	21	113	76	93	167	1936	71	64	35	28	7.52
97	9	95	63	78	86	953	58	89	42	27.5	7.45
82	15	81	64	70	83	1166	67	73	35	25.5	7.49
125	7	121	77	93	162	1674	52	78	39	25.5	7.45
185	32	181	108	130	63	1649	52	78	39	25.5	7.45
114	16	110	73	89	51	1129	48	81	39	25	7.44

ABBREVIATIONS

No = consecutive number of patients. M = male, F = female. Ons = age in years at onset of heart disease. Inv = age in years at time of investigation. Dur = duration in years calculated from onset of symptoms to time of investigation. FG = function group according to New York Heart Association. CXR = heart volume, total and per sq m BSA. SR = sinus rhythm. SVES = supraventricular premature beats. VES = ventricular premature beats. AF = atrial fibrillation. AV I = first-degree atrio-ventricular block. LVH and RVH = left and right ventricular hypertrophy. PCG = phonocardiogram. 3rd = third heart sound. 4th = fourth heart sound.

Ausc = auscultatory findings at the investigation. SM = systolic murmur. DM = diastolic murmur. Art scl = occurrence of coronary sclerosis, graded according to Ohlsson (1972). LV and RV = left and right ventricle. WT = wall thickness graded in N = normal or + = thickened. SD = systo-diastolic variations graded in N = normal or - = decreased. MI and TI = insufficiency in the mitral and tricuspid valve, graded in +, ++ or +++. MV, AV, TV and PV = mitral, aortic, tricuspid and pulmonary valves. Mov = movement graded in N = normal and - = reduced. Thi = thickness graded in N = normal or + = thickened.

Biopsy = microscopical findings in cardiac biopsy, graded in N = normal, H = hypertrophy and F = fibrosis. Treatment = presence of cardioactive drugs at time of investigation. Dig = digitalis, diur = diuretics, BB = betablockers. HR = heart rate in beats per minute. CI = cardiac index in l per minute per sq m BSA. SI = stroke index in ml per beat per sq m BSA. LVSW and RVSW = left and right ventricular stroke work in grammeters per beat. RV and LV = right ventricular systolic (S) and end-diastolic (eD) pressures in mm Hg. RA = right atrial, PCV = pulmonary capillary venous mean pressures in mm Hg. PA and BA = pulmonary and brachial artery systolic (S), diastolic (D) and mean (M) pressures in mm Hg. PVR and SVR_5 = pulmonary and systemic vascular resistance in dyn sec cm^{-5} . AV-D = arteriovenous oxygen difference in ml per l. PaO_2 and $PaCO_2$ = arterial oxygen and carbon dioxide tensions in mm Hg. St bic = standard bicarbonate level in mMoles per l.

/ = information lacking.

Table II.

Group 1. Hypertrophic cardiomyopathy.

	HR	CI	PA	PCV	BA	FG	CXR
n	3	3	3	3	3	3	3
$\bar{x}$	93	3.5	17	12	90	1.7	737
Range	72- 110	3.1- 4.1	14 22	5- 19	85- 96	I- III	510- 1100

Group 2. Congestive cardiomyopathy.

	HR	CI	PA	PCV	BA	FG	CXR
n	21	20	20	21	21	21	21
$\bar{x}$	86	2.7	28	21	102	2.3	770
SD	17.9	0.5	10.1	7.0	21.4		261

Group 3. Mild cardiomyopathy.

	HR	CI	PA	PCV	BA	FG	CXR
n	19	19	19	19	19	19	19
$\bar{x}$	68	3.4	15	8	96	1.7	554
SD	12.5	0.7	3.3	3.1	18.4		144

Abbreviations: HR = heart rate in beats/min. CI = cardiac index in l/min/sq m BSA. PA = pulmonary artery mean, PCV = capillary venous, BA = brachial artery mean pressures in mm Hg. FG = function group according to New York Heart Association. CXR = heart volume per sq m BSA.

VI SUMMARY

A material of 43 patients with cardiomyopathy is presented. Each case has underwent complete cardiac investigation including endomyocardial biopsy. Detailed individual data are given in table I. Of the 43 patients six were women, the rest men. No familial incidence could be traced except for two cases, who were identical twins. The duration of the disease, calculated as the time interval from onset of symptoms until the investigation ranged between 3 months and 46 years. During the follow-up time from the investigation, ranging between 6 months and 4 1/2 years, six patients died.

Based on the data obtained, it was possible to separate the material into three subgroups, namely hypertrophic, congestive and mild cardiomyopathies. The hemodynamic data in each group correlated well to certain other parameters, such as function group, ECG-changes (mainly signs of hypertrophy and arrhythmias), occurrence of a 3rd heart sound and angiographic findings.

In addition to the routine cardiac investigation, a smaller group of patients was studied before and after administration of a new, long-acting glucagon-preparation (protamin-zinc-glucagon, PZG), which was given in addition to conventional treatment with digitalis and diuretics. PZG produced a decrease of the brachial artery mean pressure and the pressures in the pulmonary circulation, including the filling pressure of the left ventricle. The cardiac performance at rest, judged from the cardiac output, increased, whereas this parameter and the stroke volume decreased during and after exercise. The left and particularly the right ventricular stroke work decreased. After exercise a marked

fall in the arterial lactate concentration was noted, which can be interpreted as a sign of less pronounced anaerobic metabolism. The serum potassium fell and the blood glucose level increased. The patients in this study were divided into those without ($PCV \leq 12$ mm Hg) and with ($PCV > 12$ mm Hg) signs of heart failure at rest. The results clearly indicated that PZG had a more beneficial effect in the latter group when compared to the former one.

Endomyocardial biopsy gave appropriate specimens in all cases but one. This illustrates the reliability of the method as a tool in cardiac investigation. Furthermore, no complications were noted in these 43 cases, neither in another series comprising 73 cases. The total amount of biopsies obtained without complications up to date exceeds 400, as repeated biopsies have been taken. Light microscopical examination showed signs of myocardial hypertrophy and/or fibrosis in 33 cases, whereas a normal picture was recorded in nine. A comparison showed that a microscopical finding of hypertrophy and/or fibrosis correlated well to signs of hypertrophy and atrial fibrillation in the ECG, to the occurrence of a 3rd heart sound, to signs of heart failure at rest, to angiographic findings and to function group of the patients.

One case is described in which endomyocardial biopsy contributed to establish the state of the myocardium, thus preventing unnecessary surgical intervention. A patient with a localized hypertrophic cardiomyopathy is described in whom it was possible to establish the size of the lesion by biopsies from different parts of the heart. This case was further investigated by electron microscopy. A further case with a congestive cardiomyopathy and alpha-1 antitrypsin deficiency is presented. Cardiac biopsy in this case sho-

ed widespread fibrosis which might be the end result of extensive myocardial damage caused by increased vulnerability due to the enzyme deficiency.

Further, it is demonstrated that the tissue samples gained by this method is of adequate size for biochemical analyses. By the use of a radioimmuno-method it is possible to detect very small concentrations of cyclic AMP. With the use of a gas chromatographical technique it is possible to determine the triglyceride and phospholipid concentration in the biopsy specimens.

The studies on which this thesis was based were supported by grants from the Swedish National Association against Heart and Chest Diseases, the Hulda Almroth Foundation, the Alfred Österlund Foundation and NOVO Industries.

REFERENCES

1. Ali N, Ferrans VJ, Roberts WC: Clinical evaluation of transvenous catheter technique for endomyocardial biopsy. *Chest* 63:399-402, 1973
2. Belfrage P, Johansson BW, Torp A, Åkesson B: Lipid determination in human myocardial biopsy material. To be published, 1974
3. Berglund E, Birath G, Bjure J, Grimby G, Kjellmer I, Sandqvist L, Söderholm B: Spirometric studies in normal subjects. I. Forced expirograms in subjects between 7 and 70 years of age. *Acta med scand* 173:185-191, 1963
4. Braimbridge WV, Niles NR: Left ventricular drill biopsy. *J Thor Cardiovasc Surg* 47:685-686, 1964
5. Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Rider AK, Shumway NE: Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thor Cardiovasc Surg* 66:461-466, 1973a
6. Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thor Surg* 16:325-336, 1973
7. Eckner FAO, Thaemert JC, Moulder PV, Blackstone EH: Myocardial biopsy in dogs. *Circulation* 36:964-974, 1967
8. Fowler NO: Hemodynamic features of myocardial and pericardial diseases. *Adv Cardiopulm Dis* 3:327-337, 1970
9. Frandsen E, Torp A: Unpublished observations.
10. Frank S, Braunwald E: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. A clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation* 37:759-788, 1968
11. Gau GT, Goodwin JF, Oakley CM, Olsen EGJ, Rahimtoola SH, Raphael MJ, Steiner RE: Q waves and coronary arteriography in cardiomyopathy. *Brit Heart J* 34:1034-1041, 1972

12. Goodwin JF: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies. A decade of study. *Lancet* I:731-739, 1970
13. Goodwin JF, Oakley CM: The cardiomyopathies. *Brit Heart J* 34:545-552, 1972
14. Henry WL, Clark CE, Epstein SE: Asymmetric septal hypertrophy (ASH): The unifying link in the IHSS disease spectrum. *Circulation* 47:827-832, 1973
15. Jenkins BS, Bradley RD, Branthwaite MA: Evaluation of pulmonary arterial end-diastolic pressure as an indirect estimate of left atrial mean pressure. *Circulation* 42:75-78, 1970
16. Jonsell S: A method for the determination of the heart size by teleroentgenography (a heart volume index). *Acta Radiol (Stockh)* 20:325-340, 1939
17. Kahn DR, Reynolds EW Jr, Walton JA Jr, Vathayanon S, Sloan H: Human heart transplantation for cardiomyopathy. *Surgery* 67:122-128, 1970
18. Konno S, Sakakibara S: Endomyocardial biopsy. *Dis Chest* 44:345-350, 1963
19. Kübler W, Kuhn H, Loogen F: Die Kardiomyopathien. Ihre Einteilung nach ätiologischen und klinischen Gesichtspunkten. *Z Kardiol* 62:3-22, 1973
20. Levey GS, Epstein SE: Activation of adenyl cyclase by glucagon in cat and human heart. *Circ Res* 24:151-156, 1969
21. Lysholm E, Nylin G, Quarnå K: The relation between the heart volume and stroke volume under physiological and pathological conditions. *Acta Radiol (Stockh)* 15:237-257, 1934.
22. Mason Sones F Jr: Indications and value of coronary arteriography. *Circulation* 46:1155-1160, 1972
23. Mattingly TW: Diseases of the myocardium (cardiomyopathies): The viewpoint of a clinical cardiologist. *Am J Cardiol* 25:79-80, 1970

24. Müller S, Müller P, Richter G: Herzbiopsie mit Katheter-Bioptom. Z Inn Med 26:107-113, 1971
25. Oakley CM: Clinical definitions and classification of cardiomyopathies. Postgrad Med J 48:703-713, 1972
26. Ohlsson NM: Surgical treatment of angina pectoris. VII. Pre- and postoperative coronary arteriographies and calculations of heart volume. Scand J Thor Cardiovasc Surg 6:94-97, 1972
27. Olivecrona H, Torp A: Radiological features of cardiomyopathies correlated to hemodynamic and myocardial biopsy findings. To be published, 1974
28. Olsen EGJ: Diagnostic value of the endomyocardial biopome. Lancet I:658-660, 1974
29. Orinius E, Pernow B: Primary cardiomyopathy. A prospective clinical and physiological study. Acta Med Scand 192:55-66, 1972
30. Perloff JK: The Cardiomyopathies-Current perspectives. Circulation 44:942-949, 1971
31. Raffensberger J, Driscoll JF, Sutton GC, Weinberg M: Myocardial biopsy. Arch Surg 89:1021-1028, 1964
32. Rausing A, Torp A: Studies on myocardial ultrastructure in cardiomyopathy. To be published, 1974
33. Sekiguchi M, Konno S: Histopathological differentiation employing endomyocardial biopsy in the clinical assessment of primary myocardial disease. Jap Heart J 10:30-46, 1969
34. Shirey EK, Hawk WA, Mukerji D, Effler DB: Percutaneous myocardial biopsy of the left ventricle: Experience in 198 patients. Circulation 46:112-122, 1972
35. Shugoll GI, Bowen PJ, Moore JP, Lenkin ML: Follow-Up observations and prognosis in primary myocardial disease. Arch Int Med 129:67-72, 1972
36. Somers K, Hutt MSR, Patel AK, D'Arbela PG: Endomyocardial biopsy in diagnosis of cardiomyopathies. Brit

Heart J 33:822-832, 1971

37. Storstein O: Primary myocardial disease in middle age. Geriatrics 23:170-186, 1968
38. Sutton DC, Sutton GC: Needle biopsy of the human ventricular myocardium: Review of 54 consecutive cases. Am Heart J 60:364-370, 1960
39. Torp A: Diagnosis of primary myocardial disease by cardiac catheterization and biopsy. Abstracts of the VI World Congress of Cardiology, suppl to Cardiovasc Res 308, 1970
40. Wassén A: The use of bromsulphalein for determination of the cardiac output. Scand J Clin Lab Invest 8:189-192, 1956

